Studies on the Urinary Steroids Metabolism of the Renal-Disease.

By

Kazunari OKITSU

The Third Department of Internal Medicine, Nagoya, University School of Medicine.

(Director : Prof. Dr. Kozo Yamada)

I inspected the Adrens Cortical Function and the sexal gland Function of the Renal Diseases. First practiced the fraction measurment of the 17KS in urine by the Chromatography. Second measured the Estrone Estradiol fraction by the Fluorometry as estrogen in urine. In addition inspected variation of 17KS-fraction of the Nephrose Syndrome who was medicated several Hormones.

Details of this inspections.

1) Measurment of urinary 17KS fraction was practiced by microscale elution chromatography. Its clinical usefulness was confirmed through the examination of Hydrolysis method, solvent density and eluate by standard substance.

2) There was no difference between the sexal gland fraction (IV V fraction) and the adrens fraction (VI VII fraction) on 17KS fraction measurment of healthy.

3) There are no remarkable change on the Akute Rinal Diseases but on the Chronic Rinal disease many of them there are remarkable decrease of VI VII fraction or IV V fraction. On Nephrose Syndrome IV V and VI VII fraction are remarkably decreased.

4) In course and variation of the Nephrose Syndrome and the 17KS fraction, III, IVV, VI VII fraction are increased with decreased of dropsy weight of body, decrease urine albumin and bloodplasma albumin figures improvement.

5) There is increase of VI VII fraction by medicate ACTH to the Nephrose Syndrome.

6) The Nephrose Syndrome (who are administrated with testosterone) metabolized a testosterone only about 1/2 compare to healthy persons.

7) At the measurment of the Estone estradiol fraction in urine certified two peak in two healthy womens who was in praemenstral and ovulation but on the Nephrose Syndrome women there was no peak.

8) The Nephrose Syndrome who had clinical effects increased VI VII fraction but no clinically effected decreased III, IV V, VI VII fraction.

9) To Nephrose Syndrome medicate the Testosterone contonuously increased IV V fraction but more long time medicate Testosterone decreased VI VII fraction.

As above mentioned on Renal Diseases especially on the Nephrose Syndrome is observed decline of function of glucocorticoid and the adrens corticale androgen and observed abstruction of metabolism. Beside on the Sexal gland there are declin of funation of androgen and Estrogen but the Sexal gland second in its importance.

「腎疾患におけるステロイド代謝の研究」

特に 17KS 分 割 に つ い て

名古屋大学医学部山田内科教室 (主任 山田弘三教授)

研 究 生 興 津 一 成

(本論文の要旨は昭和31年4月2日第29回日本内分泌学会総会及び昭和32年3月31日第30回日本内分泌学会総会において発表した)

目 次

第1章 緒 論	第2節 実験成績
第2章 実験対照並びに実験方法	第1項 健康人
第1節 実験対照	第2項 ネフローゼ症候群患者
第2節 実験方法	第3節 小 括
第3章 尿中17KS分割について	第5章 種々ホルモン負荷に於けるネフロー
第1節 序 言	ゼ症候群患者尿中17KS分割の変動
第2節 実験成績	第1節 序 言
第1項 健康人	第2節 実験成績
第2項 腎疾患患者	第1項 プレドニゾン
第3項 高血圧病及び内分泌疾患患者	第2項 テストステロン
第4項 ネフローゼ症候群患者の経過と	第3項 メチールアンドロスタンジオー
17KS分割	ル
第5項 ACTH投与実験	第4項 エストラジオール
第6項 テストステロン代謝率	第3節 小 括
第3節 小 括	第6章 総括及び考按
第4章 尿中エストロゲンについて	第7章 結 論
第1節 序 言	

第1章 緒 論

近時内分泌学の研究が著しく活潑となり、酵素化学、ビタミン学の急速な進展と相応じて飛躍的な発展を続けている。ステロイドホルモンに関しては1927年 Butenandt, Doisy 等の estrone 純粹単離にはじまつて種々の代謝産物の化学構造が明らかにされ、Lieberman & Dobriner²³⁾等は最近人尿中 42 種のケトステロイドの化学的性質や前駆物質と尿中代謝産物の関係を述べた。これによるとこれらステロイドの半数以上が副腎皮質及び性腺系に由来すると考えられている。しかしてこれ等の副腎皮質ホルモン、性ホルモンが水、電解質、糖、蛋白、脂肪等諸物質代謝に大きく関与している事は多くの学者が認めているところである。一方腎疾患患者殊に代謝病とまで考えられているネフローゼ症候群患者に於いて、下垂体副腎皮質及び性腺内分泌系が関与するであろう事は当然と考えられてもよい。Küchmeister¹⁸⁾等は副腎皮質を剔除した犬に馬杉腎炎を起すとネフローゼ症候群が起ることをたしかめ、Korenchevsky¹⁹⁾等は性腺摘出ネズミの腎重量を測定すると、雄ではその重量が減じ、testosterone によつて腎の肥大をおこすことを認めている。腎疾患患者の副腎皮質機能に関しては、Thorn³⁴⁾等は亜急性腎炎患者、ネフローゼ症候群患者に於ける尿中17KSは低値を示し、Farnsworth

11, 三谷³⁹⁾はネフローゼ症候群患者に於ける 17KS 排泄量は浮腫の認められた症例では低値を, 浮腫のない時は正常値であつたと報告し, 教室下村⁴⁰⁾は総 17KS 及びその β 分割, 更に chemocorticoid の測定を行い, 腎疾患, 殊にネフローゼ症候群患者に於いては総 17KS 及び β 分割の著明な排泄減少と, chemocorticoid の不定な異常排泄を認め, アンドロゲン系ステロイドの減少することを推論した. 更にネフローゼ症候群に関する ACTH 及び副腎皮質ホルモンの治療効果については多くの報告があり, 又 Sarre³²⁾ は testosterone, estradiol を投与して実験的馬腎炎ネフローゼの病像を阻止すると報告している.

そこで私は腎疾患に於ける副腎皮質機能並びに性腺機能の検索を企図し, 尿中 17KS のクロマトグラフィーによる分割測定を行い, 副腎皮質本来の dehydroisoandrosterone 及び glucocorticoid より由来すると考えられる 11 hydroxylated 17KS と, androgen 由来の androsterone, etiocholanolone を分離定量した. 又尿中 estrogen としては化学的方法により, estrone, estradiol 分割の消長を観察し, 腎疾患に於ける副腎皮質機能及び性腺機能の一端を窺知し得た. ACTH 更にや副腎皮質ホルモン, 性ホルモンを投与した場合に於ける 17KS 分割の測定を行い, 腎疾患に於ける代謝が如何に行われるか臨床的に観察して, 若干興味ある知見を得たので此処に報告する.

第2章 実験対照並びに実験方法

第1節 実験対照

実験対照は当山田内科教室に於ける外来及び入院患者にして臨床上確実に腎疾患と診断された者を選び, 対照として内分泌失調を主原因とする内分泌患者及び本態的高血圧症患者を選んだ. 腎疾患者は現症並びに腎機能検査等により, 急性腎炎, 単純性慢性腎炎, 高血圧性慢性腎炎, ネフローゼ症候群, 萎縮腎(原発性及び続発性萎縮腎)に分類した.

第2節 実験方法

尿中 17KS 分割測定法は大体 Edwards¹⁰⁾, Pond³⁸⁾, 大野氏⁴⁰⁾法に準じて microscale elution chromatography を実施し, 総 17KS としては三宅氏¹¹⁾変法に従い別の操作により測定した. クロマトグラフィーの実験装置については, 従来は水流ポンプによる陰圧法, 二連球による加圧法等であるが, 私は図 1 の如く水压により平圧にもどすことなく一定加圧状態に於いて, 溶媒を自由に添加出来る様に簡易加圧溶出クロマトグラフ装置を考案した. 此れにより溶出時間は短縮されて約 4 時間で終る事が出来る. column は総ガラス性で内径 4 mm 高さ 20 cm とし, 圧は 40 mm ~ 45 mm Hg の陽圧を加えた. 加水分解については表 1 の如く, 標準物質として帝國臓器社製の dehydroisoandrosterone 及び androsterone を 1000 μ 使用し, 各種塩酸濃度, 加熱時間, 加熱温度に於ける回収率をみたところ, 20%, 80°C,

図 1

表 1 加水分解と回収率

DEHYDROISOANDROSTERONE			ANDROSTERONE		
80°C HcL	30分 20%	864 _r	80°C HcL	30分 20%	645 _r
80°C HcL	15分 20%	922 _r	80°C HcL	15分 20%	792 _r
80°C HcL	15分 30%	776 _r	80°C HcL	15分 30%	785 _r
100°C HcL	15分 10%	834 _r	100°C HcL	15分 10%	620 _r

(DEHYDROISOANDROSTERONE. ANDROSTERONE. 1000_r 以上の回収率)

15分にて dehydroisoandrosterone は992_r, androsterone は 792_r の最高値を示したのでこの方法によつた。即ち24時間尿中203cc (約500_r相当量) に濃塩酸40cc (20Vol%) を加え80°Cにて15分間加水分解を行つた。蛋白尿の場合は加水分解によつて蛋白の凝固が起り、抽出に当つては非常に不便であるのですべて加熱水解冷却後濾過をする事にした。抽出はエーテルにて行い、10% NaOH 100cc にてフェノール分割を除去し、更に水100ccにて2回洗滌する。エーテル層に移行する尿色素に関しては Norit 吸着によりほとんど完全に除去する事が出来た。クロマト用アルミナは活性アルミナ mesch 200 (武田製品) を用い、開罐後1ヶ月間 desicater 中に保存したものか、或いは新日アルミナを混合して使用した。活性アルミナ 1.3g を秤量しベンゼンに浮遊充填するときは aluminacolumn は12cmの高さとなる、次いでエーテル抽出物の蒸発残渣を1cc のベンゼンに溶解してクロマト管に展開し、40~45mmHg の陽圧を加え溶出を行つた。溶媒濃度と溶出速度に関しては表2の如くエタノール濃度を多くする事により、dehydroisoandrosterone 及び androsterone 共

表 2 溶媒濃度と溶出速度

試験管 番号	DEHYDROISOANDROSTERONE																													
溶媒濃度	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				
0.05%																														
0.1%																														
0.2%																														
ANDROSTERONE																														
0.1%																														
0.2%																														
0.3%																														
0.1%	(17本)																													
0.2%	(13本)																													
番号	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30				

に早く溶出されるのでⅢ分割の早期溶出と完全分離とを考慮して、0.1%エタノール・ベンゼン 34cc 17本、0.2%エタノール・ベンゼン30cc15本、1%エタノール・ベンゼン16cc 8本、次いで純エタノール 6cc 3本、合計43本にて溶出を終らせた。各試験管については Zimmerman 反応を行つた。溶出部位に關して Dingemans⁶⁾ は、I 分割は人工産物及び非ケトン分割、II 分割は i-androstanolone、III 分割は dehydroisoandrosterone、IV 分割は androsterone、V 分割は etiocholanolone、VI 分割は 11-hydroxyandrosterone、VII 分割は 11-hydroxyetiocholanolone と報告したが、私の実験に於いても androsterone 及び dehydroisoandrosterone の負荷試験並びに後述する testosterone 代謝率、更に各種ホルモンの投与実験によつて直接或いは間接的に確認する事が出来た。

尿中エストロゲンの定量としては、Jailer¹⁷⁾及び Finkelstein¹⁸⁾の方法に従つて estrone-estradiol 分割の抽出を行い、不純蛍光の補正は Verdhuis³⁰⁾に従つた。抽出に際してネフローゼ症候群患者の尿では Lipoiduria があるためか、Benzen に移行する物質が多く emulsion となるので Benzen を80ccに増量して抽出を行い、それでも分離しない時は沈降管にて遠沈分離を行つた。蛍光比色計は八木式微量蛍光比色計を使用し、lamp Filter としては450m μ 、interference Filter は525m μ 、更に補助 Filter として450m μ を使用した。標準物質は帝国臓器社製の estradiol を使用し、その 2rと比蛍光をみた。回収率は estradiol 2r添加により70%、estrone 2r添加にて62%であつた。

第3章 尿中17KS分割について

第1節 序 言

17KSは corticoid の側鎖が全く外された酸化物質で、C₁₇の位置に carboxyl 基を有するものの総称である。かかる化学構造式を有するものは独り副腎皮質のみならず睾丸より由来する testosterone の代謝産物即ち androsterone も又代表的なものである。従つて本来の glucocorticoid 由来と考えられる 11-hydroxylated 17KSと、androgen 由来のものとを分離して測定する事は各ステロイド代謝研究上極めて必要であり、又臨床上の意義も大である。然し17KSの生成場所として肝臓が第1に重要であることは Conn³⁾等により明らかにされている如く、肝障害時に尿中17KSが低値を示す報告は非常に多い。故に副腎皮質機能及び性腺機能を窺う前に、肝に於ける cortisone, androgen の代謝が正常に行われているかどうか念頭において考えなければならない。しかしIV分割、V分割は androgen の代謝産物であり、殆んど大半は副腎皮質の androgen で睾丸及び卵巣より分泌される testosterone の代謝物はわずかであると考えられる。Ⅲ分割の dehydroisoandrosterone は副腎皮質本来の代謝物であるが androgenic な生物学的活性を有し、之れを人に投与すると testosterone を投与した場合と同様に主として androsterone と etiocholanolone が尿から単離されている。ⅥⅦ分割は副腎皮質の glucocorticoid より由来するものであつて、cortisone, hydrocortisone、さらにそれより変化した adrenosterone から生ずると考えられている。cortisone の大量投与による代謝産物は 11-hydroxyetiocholanedione であると、KKappas, Dobriner²²⁾等、Burstein¹⁾等により報告された。然し corticosterone 及び desoxycorticosterone (DOC) は17 Oxycorticoid に生体内で変化されない限り17KSになることはない。

第2節 実験成績

第1項 健康 人

健康男子7例に於ける尿中17KS分割の成績はⅢ分割0.48~1.82平均0.98mg/day、IV V分割は2.84~6.84平均4.92mg/day、ⅥⅦ分割は1.57~5.86平均3.79mg/dayと変動範囲は大きいが、IV V分割とⅢⅥⅦ分割との比、即ち性腺分割と副腎分割の比は0.90~1.52平均1.03であつた。健康女子7例に於いてはⅢ分割0.55~1.74平均1.12mg/day、IV V分割は2.82~6.63平均3.70mg/dayにて男子より絶対量では1日の排泄量が1.22mg少ない。

又ⅥⅦ分割は2.06~5.14平均2.97mg/dayで副腎分割も0.82mg少なく、IV VとⅢⅥⅦ分割との比では0.51~1.60平均0.93と男女間に大差を認めない。女子に於ける17KSの pattern が男子とその比率に於いて変わらないのは、androgen の生成臓器は主として副腎皮質であるからで、卵巣を剔除してもIV V分割の排泄は行われている。

第2項 腎 疾 患 者

急性腎炎では、Ⅲ分割は平均0.88mg/dayにて減少することなく、IV V分割は平均3.18mg/day、ⅥⅦ分割は平均2.39mg/dayと軽度減少を示しているが正常範囲内にあり、IV VとⅢⅥⅦ分割との比は0.85~1.23平均1.01と正常であつた。単純性慢性腎炎では、Ⅲ分割は0.39~0.95平均0.63mg/day、IV V分割は1.23~4.17平均3.02mg/day、ⅥⅦ分割は1.40~3.87平均2.51mg/dayにて各分割共絶対値に於いては軽度減少し、分割

表 3 健康者に於ける17KS分割測定値

(健 康 男 子)								
Fraction Subject	I (mg)	II (mg)	III (mg)	IV + V (mg)	VI + VII (mg)	VIII (mg)	Total 17ks (mg)	IV + V III + VI + VII
Y. I. 42才	1.10	0.13	1.69	4.72	3.54	0.12	11.4	0.90
Q. T. 58才	0.43	0.18	1.15	2.84	1.57	0.21	6.3	1.04
S. M. 46才	0.31	0.03	0.52	3.64	3.47	0.64	8.6	0.91
T. I. 20才	0.27	0.00	0.48	3.75	3.60	0.22	8.4	0.92
L. A. 18才	0.47	0.04	0.79	6.84	2.70	0.06	12.4	1.52
N. O. 24才	0.94	0.57	1.82	6.74	4.84	0.33	15.1	1.01
K. O. 31才	0.93	0.29	0.44	5.88	5.86	0.06	13.5	0.93
変 動 範 囲	0.27~ 1.10	0~ 0.57	0.48~ 1.82	2.84~ 6.84	1.57~ 5.86	0.12~ 0.64	6.3~ 15.1	0.90~ 1.52
平 均	0.64	0.18	0.98	4.92	3.79	0.24	10.8	1.03
(健 康 女 子)								
Y. T. 20才	0.81	0.10	1.30	3.60	2.80	0.09	8.6	0.70
T. K. 30才	0.23	0.05	0.64	3.75	2.06	0.10	6.8	1.48
Q. T. 47才	0.31	0.08	0.64	2.97	5.14	0.76	9.8	0.51
T. M. 22才	1.30	0.75	1.74	2.82	2.06	0.23	10.9	0.74
M. O. 26才	0.64	0.58	1.46	3.50	3.15	0.32	9.2	0.66
I. N. 29才	0.31	0.09	0.55	3.07	3.03	0.10	7.2	0.85
Y. N. 18才	0.68	0.20	1.53	6.63	2.62	0.83	12.6	1.60
変 動 範 囲	0.23~ 1.30	0.05~ 0.75	0.55~ 1.74	2.82~ 6.63	2.06~ 5.14	0.09~ 0.83	6.8~ 12.6	0.51~ 1.60
平 均	0.47	0.27	1.12	3.70	2.97	0.35	9.29	0.93

表 4 腎疾患者の17KS分割測定値（その1）

(急 性 腎 炎)									
Fraction Subject	I (mg)	II (mg)	III (mg)	IV + V (mg)	VI + VII (mg)	VIII (mg)	Total (mg)	IV + V III + VI + VII	備 考
T. O. ♀ 25才	0.84	1.18	0.87	3.56	3.01	0.29	9.75	0.85	B. D. 145~90 尿蛋白(+)赤血球(++)
Y. K. ♀ 18才	0.28	0.14	0.60	3.18	2.95	0.21	7.26	0.95	B. D. 132~98 尿蛋白(+)浮腫(+)
L. M. ♀ 17才	0.65	0.08	0.94	2.67	1.23	0.28	5.85	1.23	B. D. 143~75 尿蛋白(+)赤血球(++)
平 均	0.59	0.47	0.80	3.13	2.38	0.26	7.64	1.01	
(単純性慢性腎炎)									
S. H. ♂ 29才	0.08	0	0.30	0.23	3.87	0.12	7.10	0.65	B. D. 124~79 尿蛋白(+)浮腫(-)
Y. N. ♂ 37才	0.74	0.72	0.95	4.17	2.56	0.64	9.80	1.18	B. D. 120~70 尿蛋白(+)浮腫(-)
S. L. ♀ 39才	0.38	0.08	0.36	1.23	2.22	0	4.27	0.47	B. D. 130~95 尿蛋白(+)浮腫(+)
K. T. ♀ 28才	0.09	0.34	0.92	3.95	1.40	0.50	7.22	1.70	B. D. 118~69 尿蛋白(+)浮腫(+)
平 均	0.32	0.28	0.63	3.02	2.51	0.32	7.09	1.00	

(高血圧性慢性腎炎)

T.O.	♂	18才	0.09	0.02	0.35	1.74	0.86	0.05	3.11	1.96	B.D. 159~90 尿蛋白(++)浮腫(+)
Y.F.	♀	35才	0	0.05	0.20	1.13	0.36	0.05	1.79	2.01	B.D. 185~115 尿蛋白(++)浮腫(+)
O.T.	♂	42才	0.92	0.08	0.84	2.77	2.98	0.65	8.24	0.72	B.D. 170~110 尿蛋白(+)浮腫(-)
平	均		0.34	0.05	0.46	1.88	1.40	0.25	4.38	1.56	

(続発性萎縮腎)

K.Y.	♂	58才	0.50	0.05	0.37	2.65	1.75	0.74	6.06	1.24	B.D. 180~135 尿量1400cc
Y.Y.	♀	30才	0.05	0.04	0.15	0.29	0.31	0.03	0.87	0.63	B.D. 120~95 尿量 (400cc) R—N 75mg/dl
S.K.	♀	70才	0	0.01	0.03	0.43	0.33	0.06	0.90	1.27	尿量 (600cc)
平	均		0.18	0.03	0.18	1.12	0.80	0.28	2.61	1.05	

(尿毒症)

T.W.	♀	42才	0.05	0	0.02	0.07	0.49	0.02	0.64	0.14	B.D. 160~135 R—N 90mg/dl
------	---	-----	------	---	------	------	------	------	------	------	-----------------------------

表5 ネフローゼ症候群患者に於ける17KS分劃測定値

(腎疾患その2)

Fraction		I	II	III	IV + V	VI + VII	VIII	Total	IV + V	備 考
Subject		(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	III + VI + VII	
H. K.	♂ 28才	0	0.05	0.20	0.69	0.78	0.13	1.85	0.70	尿蛋白(卅)浮腫(卅) 尿量 (400)
T. W.	♂ 24才	0.07	0.03	0.10	0.55	0.52	0.01	1.28	0.89	尿蛋白(卅)浮腫(卅) 尿量 (450)
H. K.	♂ 38才	0	0.02	0.03	0.85	1.14	0.02	2.06	0.73	尿蛋白(卅)浮腫(一) 尿量 (600)
N. U.	♂ 17才	0.07	0	0.15	0.31	0.53	0.02	1.08	0.46	尿蛋白(++)浮腫(+) 尿量 (420)
Y. S.	♂ 13才	0.09	0.01	0.21	0.81	0.30	0.03	0.82	0.35	尿蛋白(卅)浮腫(卅) 尿量 (150)
J. A.	♀ 18才	0.05	0.01	0.30	1.47	1.16	0.04	3.03	1.01	尿蛋白(++)浮腫(一) 尿量 (800)
Y. M.	♀ 31才	0.17	0.07	0.45	1.43	1.24	0.07	3.43	0.84	尿蛋白(++)浮腫(±) 尿量 (850)
Y. F.	♀ 19才	0.34	0.14	0.52	0.97	1.75	0.05	3.77	0.34	尿蛋白(++)浮腫(±) 尿量 (640)
M. I.	♂ 25才	0.09	0.12	1.02	1.51	1.53	0.25	4.52	0.59	尿蛋白(++)浮腫(±) 尿量 (1080)
S. A.	♀ 18才	0.52	0.18	0.41	3.04	1.78	0.31	6.24	1.39	尿蛋白(++)浮腫(一) 尿量 (820)
變 動 範 圍		0~ 0.52	0~ 0.18	0.03~ 1.02	0.18~ 3.04	0.30~ 1.78	0.01~ 0.31	0.82~ 6.24	0.35~ 1.39	
平 均		0.14	0.06	0.34	1.10	1.07	0.10	2.81	0.74	

比では変動範囲が大きく0.47~1.70平均1.00であり、健康者と比較して各分劃の balance が悪いと思われる。高血圧性慢性腎炎では総17KSの排泄減少と共にⅢ分劃は0.20~0.84平均0.46mg/day、ⅣⅤ分劃は1.13~2.77平均1.88mg/day、ⅥⅦ分劃は0.36~2.98平均1.40mg/day と各分劃共更に減少し、その比に於いては0.72~2.01と広汎な変動範囲を示すが、平均1.56で副腎性分劃の方が比較的著明に減少する。又腎炎の末期続発性萎縮腎ではⅣⅤ分劃、ⅢⅥⅦ分劃は共に著減を示すが、症例1は未だ代償期にて腎機能もよく保たれ

多尿の時期であつたので正常値に近い値を示した。尿毒症の1例では総17KSの著減と共に各分割共殆んど0に近い値であつた。次ぎにネフローゼ症候群患者10例に於ける測定値では、Ⅲ分割は0.03~1.02平均0.34 mg/day, IV V分割は0.18~3.04平均1.10mg/day, VI VII分割は0.30~1.78平均1.07mg/dayであり、IV VとⅢ VI VII分割との比は0.35~1.39平均0.74にてIV V分割、Ⅲ VI VII分割も著減するが、IV V分割の方がより著明であつた。又浮腫著明、尿蛋白の多い患者程IV V分割の減少が大であり、本症に於いては明らかに androgen 及び glucocorticoid の減少並びにその代謝が弱まっているものと考えられる。

第3項 高血圧病及び内分泌疾患患者

本態的高血圧症患者7例では、Ⅲ分割は0.34~1.64平均0.96mg/dayにて健康者と大差なく、IV V分割は1.86~8.85と広汎な変動範囲を示すが平均4.99mg/dayと軽度増加し、VI VII分割は1.66~5.12平均2.91mg/dayで健康者と大差ない。IV VとⅢ VI VII分割との比に於いては0.54~2.24平均1.31で、IV V分割の増加している患者を認める。血圧との間に一定の相関関係はみられないが、特に男子に於いてはIV V分割の増加している

表6 本態的高血圧症患者17KS分割

Subject	Fraction	I (mg)	II (mg)	III (mg)	IV + V (mg)	VI + VII (mg)	VIII (mg)	Total (mg)	IV + V III + VI + VII	備 考
S.N.	♂ 48才	0.36	0.58	0.55	7.68	5.12	0.20	14.5	1.35	B.D. 185~130 尿蛋白(+)
K.H.	♂ 21才	0.29	0.12	1.49	4.36	1.66	0.16	8.3	1.35	B.D. 150~75 尿蛋白(-)
S.O.	♂ 44才	0.11	0.28	1.64	8.85	2.31	0.89	14.2	2.24	B.D. 190~110 尿蛋白(-)
L.O.	♂ 62才	0.09	0.12	0.87	4.05	2.03	0.79	7.95	1.40	B.D. 2214~120 尿蛋白(-)
M.K.	♀ 34才	0.52	0	1.02	5.04	3.14	0.18	9.82	1.21	B.D. 210~120 尿蛋白(+)
M.H.	♀ 64才	0.19	0.08	0.34	1.86	3.12	0.25	5.84	0.54	B.D. 186~92 尿蛋白(-)
U.Y.	♀ 47才	0.14	0.28	0.79	3.14	2.99	0.31	7.65	1.09	B.D. 178~10 尿蛋白(-)
平 均		0.24	0.21	0.96	4.99	2.91	0.25	9.46	1.31	

悪性高血圧症患者17KS分割

T.K.	♂ 41才	0.06	0.13	0.76	2.57	1.25	0.37	5.12	1.28	B.D. 185~135 尿蛋白(++) R7-N45mg/dl
------	-------	------	------	------	------	------	------	------	------	----------------------------------

表7 内分泌疾患者の17KS分割測定値

(糖 尿 病 患 者)								
Subject	Fraction	I + II (mg)	III (mg)	IV + V (mg)	VI + VII (mg)	VIII (mg)	Total17KS (mg)	IV + V III + VI + VII
G.M.	♂ 42才	0.21	0.48	2.26	3.96	0.24	7.15	0.51
J.A.	♂ 57才	1.84	1.29	4.56	6.22	0.11	14.1	0.60
M.I.	♂ 38才	0.34	1.00	4.30	4.74	0.89	11.27	0.75
平 均		0.79	0.92	3.71	4.97	0.41	10.81	0.62
(バセドウ氏病)								
Y.M.	♀ 57才	0.44	0.46	1.26	1.84	0.26	4.24	0.58
G.I.	♂	1.47	1.01	1.01	1.87	0.40	5.76	0.38

(アクロメガリー)									
T.M.	♂	36才	0.21	0.98	7.19	9.25	1.80	19.50	0.70
(女子去勢者 Oophorohysterectomy)									
K.K.	♀	49才	0.23	0.82	0.59	3.40	0.49	5.46	0.14

傾向がある。悪性高血圧症の1例ではIV V分劃の軽度減少, VI VII分劃の減少を示した。

内分泌疾患者としてバセドウ氏病では2例共に総17KSは軽度減少し、分劃比では0.58, 0.38とIV V分劃の減少が著明であつた。Akromegalieの1例では総17KSの増加と共にIV V分劃及びVI VII分劃は著明に増加したが、III分劃は大体正常であつた。卵巣剔除による女子去勢者で内分泌失調症を訴える患者の1例では、III VI VII分劃は大体正常値であつたが、IV V分劃は著減を示し、その分劃比では0.14であつた。恐らく卵巣より分泌される androgen は極めて少ないものと考えられるが、この症例では頭髪脱落、皮膚の乾燥等内分泌失調症状があり、失張り副腎アンドロゲンの欠乏と思われる。糖尿病では一般に総17KSは正常値下程度程度の値を示すといわれているが、3例の分劃測定ではIII分劃は0.48~1.29平均0.92mg/dayにて正常、IV V分劃は2.26~4.56平均3.71mg/dayにて軽度減少、VI VII分劃は3.96~6.22と変動範囲は大きいが平均4.97mg/dayと健康者よりわずかに増加の傾向が見られる。

第4項 ネフローゼ症候群の経過と17KS分劃

浮腫の程度と17KS排泄量との関係について、Farnsworth¹¹⁾は腎疾患者について浮腫時の低値を報告し、教室下村¹²⁾は浮腫消退によつてはじめて排泄量が増加すると述べている。私はネフローゼ症候群患者2例について、その経過を追及し、全く治療していない浮腫著明な入院時と、症状がやや安定した時、及び prednisone 療法等により経過好転緩解した時の3段階について尿中17KS分劃測定を行い、浮腫体重、尿量、尿蛋白量、血清アルブミン量と比較検討してみたところ、浮腫体重の減少、尿蛋白量の減少、血清アルブミンの増加と共に総17KSをはじめIII分劃、IV V分劃、VI VII分劃は著明に増加した。しかしIV V分劃とIII VI VII分劃との比はあまり著変がなかつた。

表 8 ネフローゼ症候群患者の経過と17KS分劃

No. 1										
	III (mg)	IV + V (mg)	VI + VII (mg)	Total 17KS (mg)	IV + V III + VI + VII	尿 量 (cc)	体 重 (kg)	尿蛋白 末吉 (%)	血 清 アルブミン (g/dl)	備 考
H.K. ♂ 28才	0.20	0.69	0.78	1.85	0.72	450	42	12	1.82	
"	0.03	0.85	1.14	2.06	0.73	600	42.5	10		
" (軽快)	0.37	1.65	2.08	4.35	0.68	950	38.5	1.5	3.06	プレドニン 使用後
No. 2										
Y.F. ♀ 19才	0.28	0.95	1.24	2.83	0.63	400	55	13		
"	0.52	0.97	1.75	3.77	0.43	600	54	11	0.97	
" (軽快)	0.68	1.88	1.95	5.12	0.71	1300	52	0	2.78	プレドニン 使用後

白量、血清アルブミン量と比較検討してみたところ、浮腫体重の減少、尿蛋白量の減少、血清アルブミンの増加と共に総17KSをはじめIII分劃、IV V分劃、VI VII分劃は著明に増加した。しかしIV V分劃とIII VI VII分劃との比はあまり著変がなかつた。

第5項 ACTH 投与実験

ネフローゼ症候群患者に Armour 社製 ACTH 1日量25mgを3回に分け8時間間隔で静脈内注射を2日間投与し、その後の第1日目尿及び第2日目尿について注射前と比較してみたが、総17KSは注射前の3.68mgから注射後第1日目6.99mg、第2日目6.34mg/dayと増加し、VI VII分劃は第1日目に於いて約3倍程度に

著明な増加を示し、又IV V分劃も増加した、第2日目尿に於いては第1日目尿よりは軽度減少したが注射前

図2 ACTH投与実験 (ネフローゼ症候群患者)

ぎにネフローゼ症候群患者に ACTH-Gel 1日50mg、4日間連続筋注を行つた前後の17KS分劃をみると、IからVII迄の各分劃共増加を示し、総17KSは3.77から6.35mgと増加しており、IV VとIII VI VII分劃の比も0.41から0.72と balance が改善されている。然しVI VII分劃の増加は蓄注例程顯著ではなかつた。Mcndel²⁶⁾、小田⁴³⁾によれば筋注法は筋注法に比して効果が迅速で且つ完全であり、使用量は僅少ですむといわれ、Kappcs, Dobriner²⁷⁾等によれば健康青年男子に ACTH を筋脈内に20mg注射するのと、筋肉内に100mg負荷した場合と尿中17KSの 11-hydroxylated steroid の増加は大体同様であつたと述べている。ネフローゼ症候群患者に於いても失張筋注に比較して静脈内負荷の場合が、VI VII分劃の増加は著明であつた。

第6項 Testosterone

代謝率について

testosterone を負荷して尿中に排泄される主な steroid は、androsterone と etiocholanolone であることは早くから知られていたが、1950年 Dobriner⁹⁾等は testosterone を毎日90mgづつ正常男子に45日間投与し、全投与量の約50%が代謝物として排泄され、さらにその約半分20%が androsterone として、又19%が etiocholanolone として排泄され、残りの僅かな部分が androstandione と

表9 Testosterone 代謝率

健康男子30才 (エナルモン40mg筋注)				
	IV + V (mg)	代謝率 (%)	Total 17KS (mg)	IV + V III + VI + VII
注 射 前	4.08		10.66	0.85
注射後第1日目尿	9.93	14.8	17.17	1.81
注射後第2日目尿	6.86	7.0	15.3	0.98
注射後第4日目尿	3.84	0	11.02	0.73
ネフローゼ症候群患者男子25才 (エナルモン40mg筋注)				
注 射 前	1.26		3.51	0.70
注射後第1日目尿	3.98	6.8	6.52	1.46
注射後第3日目尿	2.93	4.2	5.64	1.31
注射後第4日目尿	1.53	0.7	4.17	0.74

etiocholanedione (1%) 並びに androstenediol と etiocholanediol (6%) として排泄されることを証明した。Fukushima¹²⁾等は testosterone の筋肉内大量 (100mg) 及び小量 (10mg) 投与に於ける代謝物を、第1日目尿及び第2日目尿よりクロマトグラフィーにて分離し、大量投与より小量の方が代謝率が高く、第1日目尿に殆んど排泄されると報告した。又 Christen⁴⁾によれば testosterone-propionate を経口的に与えた場合は、第1日目より尿中 17KS は増加するが、油性の筋肉内注射では3乃至5日目に最高の増量を来すという。私は健康者並びにネフローゼ症候群患者男子に testosterone-propionate としてエンタルモン 40mg を筋注射し、第1日目尿及び第2日目尿、更に第4日目尿について注射前と比較した。先づ健康者に於いては注射前IV V分劃は4.08mgであつたが、注射後第1日目9.93mg、代謝率14.8%、第2日目6.86mg、代謝率7.0%、第4日目3.84mg、代謝率0であつた。次ぎにネフローゼ症候群患者に於いては注射前IV V分劃は1.26mgで、注射後第1日目3.98mg、代謝率6.8%、第2日目2.39mg、代謝率4.2%、第4日目は1.53mgで代謝率0.7%であり、本症では大体健康者の半程度しか代謝されない事が分つた。又健康者では第1日目に14.8%と殆んど排泄されるけれども、ネフローゼ症候群患者では第2日目に於いても注射後第1日目の%位は増加しており、第4日目に於いても代謝率0.7%と、健康者に比して尿中に代謝されて来るのが遅いと思われる。又IV V分劃とⅢⅥⅦ分劃の比は健康者では注射前0.85、注射後第1日目1.81、第2日目0.98、第4日目0.73と直ちに balance が改善されているが、ネフローゼ症候群患者では注射前0.70、第1日目1.46、第2日目1.31、第4日目0.74と元にかえるのが遅いと思われる。testosterone 負荷後にⅢⅥⅦ分劃が増加するのは、testosterone 投与が下垂体に働き glucocorticoid 分泌の増加を来したものと考えられる。

第3節 小 括

17KS分劃測定の結果、IV VとⅢⅥⅦ分劃の比に於いて健康男女間に大差を認めない。腎疾患者については、急性腎炎では健康者と大差なく、慢性腎炎ではIV V分劃の減少するものとⅢⅥⅦ分劃の減少するものが多く、不規則な排泄状態を示した。ネフローゼ症候群患者及び腎炎末期に於いてはIV V分劃、ⅢⅥⅦ分劃共に著明な排泄減少を示した。本態的高血圧症では特に男子の場合IV V分劃の軽度増加がみられた。又内分泌疾患者では種々の排泄異常が認められた。ネフローゼ症候群患者で治療により臨床症状の好転した時は有浮腫時に比べてIV V、ⅢⅥⅦ分劃は増加した。ネフローゼ症候群患者に ACTH を投与してⅢⅥⅦ分劃の増加を認めた。又 testosterone を負荷した場合は健康者と比較して約半程度しか代謝されず、且IV VとⅢⅥⅦ分劃の balance の改善は遅延した。

第4章 尿中エストロゲンについて

第1節 序 言

尿中に排泄される estrogen として主要なものは、estrone, estradiol, estriol の3つであり、しかも他のステロイドホルモンに比べて非常に微量で、妊娠或いは病的状態を除いては1日量が γ 単位で算せられるに過ぎない。その上女性にあつては月経週期と関連してその排泄量にかなりの変動がある。従つてその定量法は微量を測定し得るもので、日を追つて測定出来る程度に簡便なものでないと一般臨床には応用し難い。そこで私は Finkelstein¹²⁾、Jailer¹⁷⁾の方法に従い、estriol は生物学的作用も弱く且抽出も一番困難であるため之を除去し、estrone, estradiol 分劃の抽出を行つて螢光比色法により測定した。又不純螢光の補正は Verdhuis⁶⁾の方法に従つた。

第2節 実験成績

第1項 健康者

健康男子7例に於ける測定成績は6.3 γ /dayから18.9 γ /dayにて平均12.9 γ /dayであつた。健康女子2例について全月経週期に亘つて隔日に測定したところ、明らかに排卵期及び月経前期に2つのピークを認め、第1例に於いては排卵期45.5 γ 、月経前期48 γ の最高値を示し、その1ヶ月間の平均値は22.1 γ /dayであつた。又第2

表 10 尿中 ESTROGENS (ESTRONE・ESTRADIOL 分割) 排泄値

健 康 男 子				ネフローゼ症候群患者男子			
Subject	Age	Estrogens (r)	尿 量 (cc)	Subject	Age	Estrogens (r)	尿 量 (cc)
U.O.	21	18.9	1400	T.W.	21	9.3	400
Y.M.	24	17.4	1090	M.S.	18	10.4	500
T.I.	25	8.5	1200	Y.Y.	28	4.6	650
K.O.	31	16.4	1300	Y.S.	13	5.5	400
M.F.	33	6.3	1500	M.I.	25	18.8	800
Y.I.	41	12.6	900	S.A.	21	19.6	1100
M.M.	44	10.4	1200	H.K.	26	7.2	900
平 均		12.9		平 均		10.8	

図 3 ESTRONE・ESTRADIOL分割

例では排卵期に41.3r、月経前期に31.9rと最高ピークを示し、その平均は19.5r/dayはであった。

第2項 ネフローゼ症候群患者

ネフローゼ症候群患者男子7例に於ける成績は4.6r/dayから19.6r/dayにて平均10.8r/dayであつたが、浮腫、尿量との間には一定の関係は見出せなかつた。次にネフローゼ症候群患者女子で未だ浮腫期の無月経のものを選び、健康女子と同様に隔日1カ月間測定したところ、2例共明らかなピークが認められなかつた。その平均値に於いては第1例は14.3r/day、第2例は11.7r/dayにて健康女子と比較して明らかに低値を示した。第1例はエストラジンテポールの注射にて正常月経が到来した。

第3節 小 括

尿中 estrone, estradiol 分割の測定によつて健康女子2例に排卵期及び月経前期に2つのピークを認めた。ネフローゼ症候群患者女子2例について1カ月間に亘り観察したが、ピークは認められずその平均値は健康女子と比較して明らかに低値を示した。健康男子とネフローゼ症候群患者男子との間には特別の変は認められなかつた。

第5章 種々ホルモン負荷に於けるネフローゼ症候群患者尿中17KS分割の変動

第1節 序 言

ネフローゼ症候群患者のステロイドホルモン代謝が健康者と異なる事は第3章及び第4章で述べた如く明らかであるが、更に副腎皮質ホルモン、性ホルモンを連続投与した場合に於ける尿中17KS分割の変動を観

察した。最近ネフローゼ症候群患者の治療に ACTH, cortisone 療法に代つて, prednisone, prednisolone が盛んに応用せられる様になつたが, この prednisone 療法にて有効である場合と, 全く効なくかえつて尿量減少, 尿蛋白の増加, 血漿蛋白像の不变等臨床症状の悪化を来す場合があるので, 私はこの点に留意し尿中17KS分割の相違を比較検討してみた。

第2節 実験成績

第1項 プレドニゾン

アメリカ Schering 社製 prednisone (meticorten) をネフローゼ症候群患者5例に使用し, その前後に於ける尿中17KS分割の変動を観察したところ, 尿量の増加, 浮腫体重の減少, 尿蛋白の減少, 血清アルブミ

表 11 ネフローゼ症候群患者にプレドニゾン使用前後の17KS分割

No. 1						
	Ⅲ (mg)	Ⅳ + Ⅴ (mg)	Ⅵ + Ⅶ (mg)	Total17KS (mg)	Ⅳ + Ⅴ Ⅲ + Ⅵ + Ⅶ	
使 用 前	0.15	0.31	0.53	1.08	0.46	有効
150mg使 用 後	0.11	1.54	0.90	3.10	1.52	
No. 2		↑ 増				
使 用 前	0.25	0.69	0.78	1.90	0.67	有効
190mg使 用 後	0.25	1.30	2.04	3.75	0.59	
No. 3		↑ 増		↑ 増		
使 用 前	0.10	0.55	0.52	1.30	0.88	有効
200mg使 用 後	0.28	1.12	1.26	2.84	0.75	
No. 4		↑ 増		↑ 増		
使 用 前	0.03	0.85	1.14	2.06	0.73	無効
80mg使 用 後	0.15	0.72	0.31	1.24	1.57	
No. 5		↑ 減				
使 用 前	0.69	0.93	0.24	2.11	1.00	無効
105mg使 用 後	0	0.20	0.13	0.81	1.52	
		↑ 減	↑ 減	↑ 減		

ンの増加等明らかに臨床的に有効と思われる第1例から第3例までに於ては, 総17KSの増加をはじめ, IV V, VI VII分割は増加したが無効であつた第4例ではVI VII分割の減少, 第5例に於てはⅢ, IV V, VI VII分割の減少を来した。即ち第1例は15mg10日間計150mg経口投与により, IV V分割は0.31から1.54mg, VI VII分割は0.53から0.90mgと増加し, 第2例では1日20mg漸減し13日間に190mgを投与したが, IV V分割は0.69から1.30mg, VI VII分割は0.79から2.04mgと増加し, 第3例では1日20mg10日間, 計200mg使用により, IV V分割は0.55から1.12mg, Ⅲ分割は0.10から0.28mg, VI VII分割は0.52から1.26mgと増加している。然しⅢ分割は第1例, 第2例に於いては全く増加しなかつた。又分割比に於いては, 第1例は0.46から1.52とIV V分割の増加が著明であつた。prednisone の無効であつた第4例は1日20mg漸減して80mg投与したところ, 浮腫増加, 発熱, 不整脈等の副作用が現われ中止した例で, 2年前に心筋梗塞を起しているためとも

思われるが、ⅥⅦ分割は1.14から0.31mgと著明に減少した。第5例は13才男子のネフローゼ症候群患者で、15mg 7日間使用したところ、尿蛋白、浮腫はかえって増加し、逆に尿中総17KSは2.11から0.81mgと更に減少し、Ⅲ分割は0.69から0となり、ⅣⅤ分割は0.93から0.20mg、ⅥⅦ分割は0.24から0.13mgと減少した。又分割比に於いても1.00から1.52となり、副腎皮質機能の廃絶が窺われる。一般に prednisone は副腎皮質機能を抑制し尿中17KSは減少するといわれており、Kupperman²⁷等によればACTH抑制効果は副腎性器症候群を有する患者の尿中17KS排泄値によって鑑別し、過剰の17KSを抑制することは cortisone, hydrocortisone よりも prednisone, prednisolone の方が強力であると云っている。然し glucocorticoid の著明に減少している時はACTH分泌に対して抑制的に働く事なく、かえって増加する場合があるものと考えられる。

第2項 テストステロン

17才男子のネフローゼ症候群患者に testosterone propionate としてエンアルモン1日10mgを隔日に筋注し、6日後及び12日後に於ける17KS分割をみたところ、6日後にはⅣⅤ分割は0.31から1.54mgと著明に増加し、又ⅥⅦ分割も0.53から1.32mgと増加した。然し更に継続使用して12日後に於いては、ⅣⅤ分割は0.92mgと6日後より減少し、ⅥⅦ分割も減少した。然しⅢ分割は使用前0.15mgであつたが12日後には0.46mgと軽度

図4 ネフローゼ症候群患者に TESTOSTERONE . PROPIONATE 使用例

増加した。ⅣⅤ分割が6日後より12日後に於いて減少するのは、testosterone を長期に亘つて使用すると下垂体の gonadotropin, ACTH 分泌に対して抑制的に働く為と思われる。Falcon¹⁴⁾も testosterone 注射を行うとアドレナリンテスト時の好酸球減少は正常以下となるから、testosterone は下垂体からの ACTH 分泌を抑制すると云っているが、私の成績に於いても同様の傾向がみられる。次に20才男子のネフローゼ症候群患者に testovilon 25mg を連日投与し7日間使用後では、ⅣⅤ分割は0.51mgから1.04mgと増加を示したが、他の分割は殆んど変化なく、ⅣⅤとⅢⅥⅦ分割の比は0.96から1.66となり、臨床症状は全く改善がみられなかった。

第3項 Methylandrostanediol (M.A.S.)

21才男子のネフローゼ症候群患者に M.A.S. 1日5mg連続1週間使用したところ、ⅣⅤ分割は使用前と殆んど変化なく、Ⅲ分割は0.10から0.38mg、ⅥⅦ分割は0.52から1.32mgと増加した。ⅣⅤ分割が変化しないのは M.A.S. は代謝過程が異なる為と思われる。M.A.S. は男性化作用は極めて少いが、蛋白同化作用の強いものとして利用されており、皆川⁴⁴⁾等は小児ネフローゼ患者に応用し、蛋白脱出に対抗して体蛋白の同化を促進し、蛋白脱出による消耗を或程度防止出来るであろうと云っている。又王子⁴⁵⁾等は6例のネフローゼ症候群患者に使用して尿量の増加及び血清コレステリンの低下が認められたといっている。然し本症例に於てはⅣⅤとⅢⅥⅦ分割の比は0.89から0.38となり、尿蛋白の増加、血圧の上昇を来し、血清総コレステ

リンも448.5mg/dlから552mg/dlと増加し、臨床的に増悪の傾向がみられたので投与を中止した。

第4項 エストラジオールについて

21才女子のネフローゼ症候群患者に estradin-depo 10mg を隔日3回筋注後における17KS分割の変動は総17KSは3.77mgから2.95mgと軽度減少し、Ⅱ分割は0.14mgから0となり、ⅣⅤ分割は0.97mgから0.75mg、ⅥⅦ分割は1.75mgから1.25mgと減少した。ⅣⅤ分割とⅢⅥⅦ分割の比では0.41から0.39と大差はない。

図5 ネフローゼ症候群患者にMETHYLANDROS

TANEDIOL使用例

1日5mg×7日間筋注 21才♂

ネフローゼ症候群患者にESTRADINE・DEPO使用例

エストラジン・デポ-10mg 隔日3回21才♀

第3節 小 括

ネフローゼ症候群患者5例に prednison を使用したが明らかに臨床的有効であった3例ではⅥⅦ分割は増加を示し、又ⅣⅤ分割も増加した。然し無効であった2例では、Ⅲ、ⅣⅤ、ⅥⅦ分割は減少を示し、ⅣⅤとⅢⅥⅦ分割との比は著明に増加して glucocorticoid の分泌抑制が認められた。testosterone 投与では2例ⅣⅤ分割は増加したが、長期に亘る時はかえって減少の傾向がみられた。M.A.S. ではⅣⅤは不変であった。estradiol 投与では、Ⅱ、ⅣⅤⅥⅦ分割は軽度減少した。

第6章 総括及び考按

腎疾患と副腎との関係について、1937年 Selye²³⁾はいわゆる 汎適応疾患 (disease of adaptation) として

高血圧病、萎縮腎、腎炎、ネフローゼ症候群、ロイマチス様疾患等を挙げている。之によれば高血圧病、萎縮腎は高ナトリウム食或は偏側腎摘出の条件下に於いては継続した非特異刺激によって起り、更に同条件下に於いて DOC 様の鉱質コルチコイドの大量投与によつても起るとし、又腎炎はこのような状態が急激に起つた場合、即ち急性コルチコイド中毒によつて起ると報告した。しかしこのような説に対しては種々の反論もあり、又臨床的にも肯定できない所が見られる。近時ネフローゼ症候群患者に対する ACTH cortisone の治療効果は本症とホルモンとの関係について新しい興味をそそるに到り、腎疾患の副腎皮質機能に関する報告もみられる様になった。Thorn²⁴⁾等は亜急性腎炎患者、ネフローゼ症候群患者の17KS排泄量は夫々6.2mg及び3.9~7.9mgでその減少を認め、ACTH療法によりネフローゼ症候群患者の利尿が認められたと報告し、更にこの利尿は DOC の高度Na貯溜作用が行われている時、cortisone が拮抗的に働く作用と同一であつて¹⁵⁾、細尿管再吸収能の減退によるという仮説を立てている。Mccall²⁷⁾等は小児ネフローゼ患者について Formaldehydogenic steroid を測定した所、0.03~0.3mgと正常範囲が軽度減少の程度であつたが、生物学的検定法にてNa貯溜因子を DOCA 当量にて測定し、3.1~4.2mgと増量を認め、同時に放射性同位元素Na42の排泄試験を行い健康人の60.8%に過ぎなかつたが、ACTH療法にて利尿をみたものはNa貯溜因子は0~0.3mgと減量し、Na24排泄試験に於ても98.7%と増加を示したと述べ、ネフローゼ症候群患者の浮腫成立機転には副腎皮質ホルモンの不均衡が一役演じていると説いた。更に Luetsher²⁾等は、Dorfman⁷⁾等の

DOC の生物学的検定法を応用して、ネフローゼ患者の尿抽出物中に Na 貯溜因子が多量に含まれていることを認め、かかる患者が治癒に向い浮腫が消退すると Na 貯溜因子も減少すると述べている²⁵⁾。その後 Luetschr 等はこの Na 貯溜因子が aldosterone と同一の物質であると証明し、ネフローゼ症候群患者の浮腫は aldosterone 増加による尿細管の Na 再吸収亢進によつて起るものであらうと考えている。更に Wilson & Muirhead²⁷⁾ はネフローゼ症候群患者の体液中には pitressin 様物質即ち antidiuretic substance (ADS) が増加している事を認め、之が尿細管に作用し、水の再吸収を亢進せしめ、浮腫成立の一つの有力な原因であると述べている。

今日副腎皮質機能に関しては各種の方法が考案されており、所謂 Thorn's test 尿中尿酸クレアチン比、Robinson Power Kepler 水試験、インシュリン葡萄糖耐容試験等は皆間接的方法であつて、腎機能が正常である事が条件となつてゐるものが多い。従つて腎疾患の場合その副腎皮質機能を検索するにはホルモン自体或はその代謝物であるステロイドの測定によらねばならないと考えられる。然しコルチコイドは非特異的反応であり、血中コルチコイドはその瞬間的濃度を現わしている過ぎないので非常に不安定である。その点尿中の代謝産物は比較的安定してゐると思われ、特に 17KS は測定法も簡便、且つ精密化されておゐり、之をクロマトグラフィーによつて分離定量することは臨床的意義が大であると考えられる。

ステロイドホルモンが肝臓に於いて不活性化されることを始めて記載したのは zondek (1934) であり、彼は最初エストロゲン、ついでプロゲステロンについて証明した。エストロゲンの不活性化は酵素的に行われるものであつて、ニコチンアミド及び DPN を加える事により不活性化作用は促進されるといわれ²⁹⁾、この不活化には Vitamin B complex 特に B₁ 及び Riboflavin が助酵素として働き、pyridoxine, pantothen 酸, biotin, Vitamin A は関係のないことが明かにされている。又コルチコステロイドも組織において作用する他、主として肝に於いて不活性化され尿中に大部分はグルクロン酸と結合した形で排泄される。臨床実験では Cantarow³⁾ 等が 200mg の testosterone を 1 回注射して、尿中に排出される 17KS を回収し、慢性肝臓疾患と正常人に就いて、夫々の回収率を比較した結果、肝疾患では 40.9%、正常人では 54.6% であつたと述べている。私の実験に於いてネフローゼ症候群患者の testosterone 代謝率は非常に悪く健康者の約 1/2 に過ぎなかつた。又その尿中 17KS 分劃中の IV V 分劃へ代謝されて来る時間は健康者よりも延長していた。ネフローゼ症候患者の代謝率が悪いのは腎に於ける 17KS の排泄障碍も勿論考えなければならないが、肝に於ける酵素系の反応が健康者と異なるための代謝障碍であらうと考えられる。すべて腎疾患患者に於けるステロイドホルモンの排泄減少は排泄障碍の爲ではないかという疑問が生じて来るが、之は元々微量の排泄であり、腎機能障碍のある患者に於ても ACTH の投与により VI VII 分劃は増加を示し、ネフローゼ症候群患者の estrone・estradiol 分劃の測定では健康女子の様に月経前期及び排卵期に相当する時期に増加する 2 つのピークを認めないこと、又ネフローゼ症候群患者の testosterone 代謝率にて健康者の 1/2 は代謝されるが、IV V、III VI VII 分劃の減少は正常者に比して 1/2 よりもはるかに大きいことから、矢張り androgen, glucocorticoid 及び estrogen の分泌低下並びに代謝障碍があるものと考えて差し支えなからう。

ステロイドホルモンと腎機能に関しては、急性副腎不全は腎機能不全をおこすと云われ、Talbot³⁰⁾ 等は 12 名のアジソン氏症患者に於いて Inulin clearance による糸球体濾過値 (GFR) が減少しており、DOC 或は副腎皮質抽出物の投与により GFR は上昇し、また皮質ホルモンにより Na の排泄は変化しないが K の排泄が増加し、この K の排泄増加は GFR の上昇によると報告した。Ingbar¹⁶⁾ 等によれば ACTH 投与を行つた場合、GFR は大量投与の場合のみ約 40% 増加し、RPF は少量でも増加するが大量の場合は更に顕著である。又細尿管排泄極量 (TmPAH) には変化を認めず、クレアチン、尿酸及磷酸のクリアランス試験に於いては少量では影響少く、大量投与した時のみ増加すると、更に cortisone の投与を行つた場合は ACTH と大体同様でその作用は幾分弱くて、GFR は変化なく、RPF は増加し、TmPAH は ACTH と異り約 30% 増加したと述べている。性ホルモンに関しては Welch²⁸⁾ 等はイヌに毎月 testosterone・propionate を 100mg 注射すると TmD が急激に上昇し、ときには 100% も増加することがある。この尿細管機能の亢進は可逆的であるが、正常にもどるに要する時間は一定していない。クレアチニンや Diodrast clearance は変化なく、血圧も影

響をうけないと述べている。人間では毎日90~300mgの testosterone を与えて8~29日つづけても GFR, RPF, TmPAH, TmG などにとくべつの変化はない³⁰⁾。又 Serkuri³¹⁾等は α -estradiol をイヌ或は正常婦人に与えたときの腎機能をみているが、特別の変化はなく、去勢を行つても GFR, RPF, TmPAH, TmG いずれも変化がないといつており、性ホルモンのもつている水と Na の貯溜作用は副腎皮質のコルチコイドのように直接に腎尿細管に働くものではなく、あるにしても極めて弱いものと思われる。

ネフローゼ症候群の症因論に関しては、未だ不明の点が多い様であるが、人の溶連菌感染後の急性腎炎がアレルギー反応によつて起ること、又人のネフローゼ症候群が薬物毒物等の種々の抗原に対するアレルギーによつておこることも一般に承認されている事実である。然し同じアレルギー反応によつて片方は急性糸球体腎炎及び慢性腎炎を起し、他方はネフローゼ症候群を起すのは何故であろうかと考えられる。Küchmeister³²⁾等は正常犬に nephrotoxin (抗犬腎家鴨血清) を注射したのでは、普通の糸球体腎炎が起るのみであるが、予め2~3週間に亘つて plasmapheresis を繰返し hypoproteinaemia を起すと17KSは減少の一途をたどる。この様な状態にしてある犬に nephrotoxin を注射するとネフローゼ症候群のおこることを見出した。かくて彼は同じアレルギー性腎炎でも下垂体副腎皮質系の影響により、所謂糸球体腎炎を起し、或る場合にはこの糸球体に於ける炎症性反応はむしろ輕微にして、人におけるネフローゼ症候群の様な病像を呈するのであらうと考えた。更に Küchmeister 等は Luetscher³⁴⁾等により主張されているところのネフローゼ症候群の浮腫の成立には、aldosterone が重要な意義をもつているという説を参考として、次の様な仮説をたてた。即ち正常の場合は下垂体の適当な control のもとに副腎皮質は mineralocorticoid, glucocorticoid, androgen を正しい割合で内分泌しているが、何等かの原因でこの control が変調におちいると mineralocorticoid は過剰に分泌され、glucocorticoid, androgen の分泌は抑制されるに到る。この様な場合にアレルギー性腎炎が起るとネフローゼ症候群になる。而して ACTH, cortisone 療法により緩快或は治癒をもたらすのは mineralocorticoid, androgen, glucocorticoid の間の balance が正常に復するからであると報告した。

以上従来の文献と私の実験成績とを比較検討してみると、Küchmeister の仮説の如く、私の実験では腎疾患者殊にネフローゼ症候群患者においては副腎皮質に於ける androgen, glucocorticoid の著明な分泌低下のあることを確めた。又同様に性腺における androgen, estrogen の分泌低下もあるが、実際には副腎皮質より分泌されるものが大部分で、睾丸及び卵巢より由来するものは非常にわずかなものと考えられ、性腺はあくまで第2義的意義を有するに過ぎない。この副腎皮質に於ける androgen, glucocorticoid の分泌低下と Luetscher 等の主張する aldosterone の増加、即ち mineralocorticoid の優位による corticoid の分泌不均衡が浮腫発現、電解質貯溜、窒素血症或は脂肪血症を起し、更に腎機能を悪化して悪循環が行われるものと考えられる。

第7章 結 論

① 17KS分割測定は microscale elution chromatography で実施し、水王による加王法で一定加王状態にて溶媒を自由に添加出来る様に考案し、標準物質を用いて加水分解法、溶媒濃度、溶出部位を吟味し、臨床的に価値のあることを確めた。

② 健康者では性腺分割と副腎分割の比即ちⅣⅤとⅢⅥⅦ分割の比において、男女間に大差を認め得なかつた。

③ 急性腎炎では著変なく、慢性腎炎ではⅣⅤ分割の著減するもの、或はⅢⅥⅦ分割の著減するものが多い、不均衡な排泄状態を示し、ネフローゼ症候群患者ではⅣⅤ及びⅢⅥⅦ分割は著明に減少したが特にⅣⅤ分割の減少は著明であつた。又腎炎の末期、萎縮腎及び尿毒症では各分割共減少し、不規則な排泄状態を示した。

④ ネフローゼ症候群患者の経過と17KS分割の変動に関しては、臨床的に浮腫体重の減少尿蛋白の減少、血漿蛋白像の改善に伴つて、Ⅲ、ⅣⅤ、ⅥⅦ分割は増加した。

⑤ ネフローゼ症候群患者に ACTH を投与してⅥⅦ分割の排泄増加をみたが、静注例の場合は筋注例に

比して遙かに顕著であつた。

⑥ ネフローゼ症候群患者に testosterone を負荷し、その代謝率を健康者と比較したが、約 $\frac{1}{2}$ 程変しか代謝されず、IV V と III VI VII 分劃との balance 改善は健康者より遅延した。

⑦ 尿中 estrone・estradiol 分劃の測定では、健康女子2例において月経前期及び排卵期に2つのピークを認めたが、女子ネフローゼ症候群患者ではピークを認めることなく、その排泄値の平均は明らかに低値を示した。

⑧ ネフローゼ症候群患者に prednisone を使用した場合、臨床的に有効と認められた場合は、VI VII 分劃は増加したが、臨床的に無効であつた症候では、III, IV V, VI VII 分劃の減少を来とし、IV V と III VI VII 分劃の balance は不均衡となるのを認めた。

⑨ testosterone をネフローゼ症候群患者に連続投与するとIV V 分劃は増加するが、更に長期間に亘つて投与すると下垂体の gonadotropin, ACTH を抑制して、IV V, VI VII 分劃共に減少を来す。

以上の諸実験結果から、腎疾患患者殊にネフローゼ症候群患者では、副腎皮質の androgen, glucocorticoid 系の機能低下、ならびに代謝障害を認め、各種 corticoid の分泌不均衡による副腎皮質機能失調症があるものとする。又同様に性腺における androgen, estrogen の分泌低下、ならびに代謝障害もあるが、性腺は第2次的意義を有するに過ぎない。しかして之等が腎疾患者の腎機能を更に増悪せしめ、又蛋白、水、電解質、脂肪代謝等に变化を及ぼし、浮腫発現、電解質貯溜、窒素血症、或は脂肪血症等の症状を起す一要因となるものとする。

(稿を終るに臨み、恩師宇佐美教授並びに終始御指導御鞭撻を賜わり御校閲を頂いた山田教授に深謝しますと共に、御助言、御鞭撻下さつた小林助教授、中日病院下村博士に感謝します)。

文 献

- 1) Burstein, S., Savard, K. & Dorfman, R.I. : Endocrinol. 52 ; 448, 1953.
- 2) Biskind, M.S. & Biskind, G.R. : Endocrinol. 31 ; 109, 1942.
- 3) Conn, J.W. et al : J. Lab. & Clin. Med. 43 ; 79, 1954.
- 4) Christian Hamburger : Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinol. III ; 304, 1952.
- 5) Cantarow, N.H. et al : Endocrinol. 43 ; 97, 1948.
- 6) Dingemans, E. : Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinol II ; 251, 1952.
- 7) Dorfman, R.I. et al : Endocrinol. 41 ; 464, 1947.
- 8) Deming, Q.B. & Luetscher, J.A. Jr. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 73 ; 171, 1951.
- 9) Dobriner, K., Lieberman, S. : Vitamins & Hormones X ; 251, 1952.
- 10) Edwards, W.H. : The determination of adrenocortical steroids and their metabolite.. London, Dennis Dobson P53.
- 11) Farnsworth, E.B. : J. Clin. Endocrinol. & Metabol. 13 ; 1169, 1953.
- 12) Finkelstein, M. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 69 ; 181, 1948.
- 13) Fukushima, K., Dobriner, K. & Gallagher, T.F. : J. Biol. Chem. 206 ; 845, 1954.
- 14) Falcon, W.W. et al : J. Clin. Endocrinol. 11 ; 173, 1951.
- 15) Forsham, P.H., Flink, E., Emerson, K. Jr. : J. Clin. Invest. 28 ; 781, 1949.
- 16) Ingbar, S.H., Reiman, A.S., Burrows, B.A. : J. Clin. Invest. 29 ; 824, 1950.
- 17) Joiler, J.W. : J. Clin. Endocrinol. 8 ; 564, 1948.
- 18) Küchmeister, H. : Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion Springer, Berlin, 1955, P221.
- 19) Korenchsky, V. & Ross, M.A. : Brit. Med. J. 1 ; 645, 1940.
- 20) Klopp, C., Young, N.F. & Tayer, H.C. Jr. : J. Clin. Invest. 24 ; 189, 1945.
- 21) Kupperman, H.S. et al : J. Clin. Endocrinol. & Metabol. 15 ; 911, 1955.
- 22) Kapass, A., Dobriner, K. & Gallagher, T.F. : J. Clin. Invest. 34 ; 1559, 1955.
- 23) Lieberman, J. & Dobriner, K. : J. Biol. Chem. 172 ; 241, 1948.
- 24) Luetscher, J.A. Jr. : J. Clin. Invest. 33 ; 276, 1954.
- 25) Luetscher, J.A. Jr. et al : J. Clin. Invest. 29 ; 1576, 1950.
- 26) Mandel, W. : J.A.M.A. 146 ; 546, 1951.
- 27) McCall, M.F. & Singer, B. : J. Clin. End. & Met. 13 ; 1, 1953.
- 28) Pond, M.H. : Lancet 2 ; 906, 1951.
- 29) Rahoff, D.M., Cantarow, A. : Endocrinol. 43 ; 97, 1948.
- 30) Singlar,

- H.O. et al : J. Biol. Chem. 154 ; 79, 1944. 31) Selkurt, E.E., Talbot, L.J. & Houck, C.R. : Am. J. Physiol. 140 ; 260, 1943. 32) Sarre, H. : Dt. Med. Mschr. 79 ; 1713, 1954. 33) Selye, H. : Endocrinol. 21 ; 169, 1937. 34) Thorn, G.W., et al : Arch. Int. Med. 86 ; 319, 1950. 35) Talbos, J.H., et al : J. Clin. Invest. 21 ; 107, 1942. 36) Verdhuis, H. : J. Biol. Chem. 202 ; 107, 1953. 37) Wilson, H.E.C. & Muirhead, A. : Acta Pediatr. 45 ; 77, 1956. 38) Welch, C.A., Rosenthal, Duncanad, M.T., Tayler, H.C. : Am. J. Physiol. 137 ; 388, 1942. 39) 三谷 : 日内分泌誌, 30 ; 482, 1954. 40) 大野 : 日内分泌誌, 31 ; 355, 1955. 41) 三宅 : 日内分泌誌, 26 ; 122, 1950. 42) 下村 : 名古屋医学, 発表予定. 43) 小田 : 最新医学, 8 ; 923, 1953. 44) 皆川等 : ホルモンと臨床, 2 ; 1343, 1954. 45) 王子等 : 日内分泌誌, 31 ; 143, 1955.